

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Policlinique de médecine

Département de médecine

FACULTÉ DE MÉDECINE

Prof. J. Fabre

**Fréquence de la fragmentation érythrocytaire
dans les néphropathies**

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine

de l'Université de Genève

pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Roland DAMI

de Chêne-Bougeries (Genève)

Thèse No 3384

Bâle

Schwabe & Co · Éditeurs

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545902_0030

**Fréquence de la fragmentation érythrocytaire
dans les néphropathies**

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Roland DAMI
de Chêne-Bougeries (Genève)

Thèse No 3384

Bâle

Schwabe & Co · Éditeurs

1974

*La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur
Jean Fabre, autorise l'impression de la présente thèse,
sans prétendre par là émettre d'opinion sur les proposi-
tions qui y sont énoncées.*

Genève, le 15 janvier 1974

Le doyen:
William Geisendorf

Thèse No 3384



Remerciements

Je tiens à exprimer ma gratitude au professeur J. Fabre sans qui ce travail n'eût pas vu le jour. Qu'il trouve ici l'expression de ma reconnaissance pour son enseignement et l'aide qu'il a apportée à la réalisation de ce travail.

Ma reconnaissance va également au professeur R.S. Mach pour l'intérêt et les conseils prodigués.

Mes très vifs remerciements vont à Mme Madeleine Rudhardt pour sa précieuse collaboration et son dévouement.

Résumé. Après avoir rappelé la pathogénèse de la fragmentation érythrocytaire (FE), phénomène connu dans diverses affections, en particulier rénales, observé même chez des individus bien portants, nous en faisons une *analyse quantitative* chez 137 patients hospitalisés pour des néphropathies de toute nature. La FE est considérée comme pathologique lorsque la proportion de globules rouges en casque, en triangle, des schizocytes, des «burr-cells», est égale ou supérieure à 10‰ (témoins: $4 \pm 1,3\%$).

La FE est nettement augmentée non seulement dans le syndrome microangiopathique où elle atteint 164‰, mais dans la moitié des glomérulonéphrites chroniques, dans 36% des pyélonéphrites chroniques et néphrites interstitielles, la plupart avec abus d'analgésiques. Elle est moins marquée dans les cas de néphroangiosclérose ou de néphropathies diabétiques.

L'intensité de la FE est en rapport évident avec celle de l'anémie; elle devient fréquente lorsque le filtrat glomérulaire s'abaisse en-dessous de 30 ml/min. En revanche, il n'existe aucun rapport significatif entre la valeur de l'hypertension artérielle et l'importance de la FE.

Adresse de correspondance: Dr R. Dami, Polyclinique universitaire de médecine, Hôpital cantonal, CH-1211 Genève 4

L'hémodialyse chronique provoque à la longue des altérations érythrocytaires importantes, la FE provoquée par une séance étant en moyenne de 2,2‰.

Enfin, à titre comparatif, la «macroangiopathie» due aux valves prothétiques ne provoque sur les globules rouges qu'un traumatisme discret.

Summary. Following an outline of the pathogenesis of erythrocytic fragmentation (FE), a phenomenon occurring in various affections (particularly renal disease) and even seen in healthy individuals, a *quantitative analysis* of FE in 137 hospitalized patients suffering from nearly every kind of nephropathy is reported. The FE was considered pathological when the proportion of red blood cells in the form of triangles, bowlers, schizocytes and "burr-cells" was equal or superior to 10‰ (control: $4 \pm 1.3\%$).

There is a distinct increase in FE not only in microangiopathic syndrome, where it attains 164‰, but also in half of chronic glomerulonephritis, in 36% of chronic pyelonephritis and interstitial nephritis, most cases of which were caused by analgesic abuse. The incidence is not as high in cases of nephrosclerosis or diabetic nephropathies.

The intensity of the FE is obviously related to the anemia. It occurs frequently when the glomerular filtration rate falls below 30 ml/min. On the other hand, there is no significant relationship between the degree of arterial hypertension and the degree of FE.

Chronic hemodialysis eventually provokes important erythrocytic alterations. The FE caused by one session was on average 2.2%.

In contrast, the "macroangiopathy" caused by prosthetic heart valves causes only minor traumatism to the red blood cells.

Décrit pour la première fois par EHRLICH [17] en 1891, le phénomène de la fragmentation érythrocytaire (FE) a été mis en évidence dans quantité d'affections. AHERNE [1] l'a observé en cas de carcinome gastrique, d'ordinaire accompagné de métastases. Le cancer du sein [42], diverses tumeurs malignes [14, 16, 35], quelques ulcères gastro-duodénaux [1, 2, 9], certaines anémies aplastiques [31], les cirrhoses éthyliques [24, 48], les valvules cardiaques prothétiques [49], d'autres conditions encore peuvent s'accompagner de FE. Mais c'est en présence de lésions rénales que le phénomène atteint sa plus grande intensité.

En 1949 déjà, dans leur description principes des «burr-cells», SCHWARTZ et MOTTO signalaient que ces curieuses hématies spiculées apparaissent souvent chez les urémiques [47]. BRAIN et coll. devaient constater en 1962 qu'il en va de la sorte non seulement pour les «burr-cells», mais d'une manière plus générale pour tous les aspects de la FE [7]. Ils démontrent que l'hémolyse résulte ici d'un effet mécanique sur le globule rouge, produit par les lésions des petits vaisseaux – d'où le terme d'«anémie hémolytique microangiopathique». Celui-ci avait été utilisé en fait pour la première fois par SYMMERS dix ans auparavant, dans sa description du purpura thrombotique thrombocytopénique [50]. Mais cet auteur n'avait pas fait la corrélation entre les lésions vasculaires et l'anémie hémolytique.

Au gré des examens de frottis sanguins, nous avons été frappés par la fréquence de la FE chez les malades de notre consultation de néphrologie, dont la plupart ne sont pourtant ni urémiques ni atteints d'une anémie hémolytique microangiopathique évidente. Au contraire, en cas d'affections extrarénales, le phénomène reste exceptionnel [5, 33].

Décevant notre attente, la littérature ne fournit pas de renseignements quantitatifs sur la FE pour l'ensemble des néphropathies. Les rares études dont on dispose se fondent sur des malades sélectionnés: candidats à l'hémodialyse [9], pyélonéphrites avec ou sans abus de phénacétine [20] ou cas isolés d'hypertension maligne [13, 29]. Elles ne permettent pas de se former une idée globale sur la fréquence et l'intensité de la FE pour le tout-venant des maladies rénales et pour chaque affection en particulier.

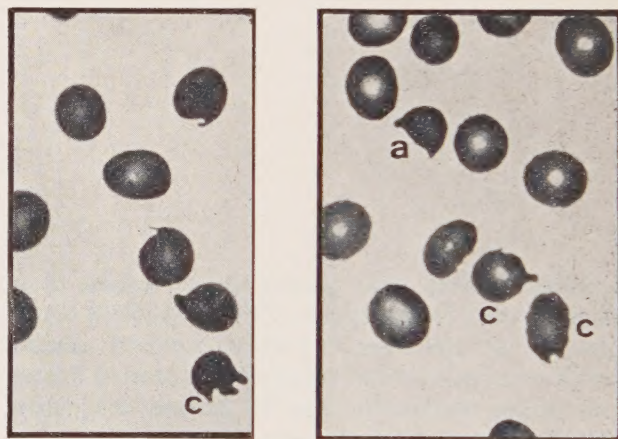
Nous nous proposons dans ce travail de mesurer l'intensité de la FE parmi des patients non sélectionnés formant un échantillonnage représentatif des divers types de néphropathie couramment observés. Nous analyserons s'il existe un rapport entre le degré de la FE et celui de l'anémie, de l'insuffisance glomérulaire ou de l'hypertension artérielle.

Malades et méthode

Cette étude porte sur 137 malades hospitalisés pour affections rénales. Pendant six mois consécutifs nous avons retenu tous les cas de néphropathie auxquels nous avons pu avoir accès et dont le diagnostic était évident, sans aucune sélection, afin d'avoir réellement une idée d'ensemble de la situation. Seuls 4 cas de syndrome hémolytique et urémique ont été rassemblés sur une période plus longue afin de permettre une comparaison. Les diagnostics ont été posés à l'aide de ponctions-biopsies rénales ou sur des critères cliniques, biologiques et radiologiques. Pour 17 cas dont l'évolution fut fatale, l'examen anatomo-pathologique a permis de les confirmer.

Ce lot comporte 69 hommes et 68 femmes, âgés de 21 à 85 ans: les affections dont ils étaient atteints figurent au Tableau 1. Elles représentent un échantillonnage de la néphrologie courante rencontrée dans un hôpital général.

La FE a été mesurée selon la méthode proposée par FORSTRÖM [20]: 3–5 frottis de sang capillaire sont étalés sur lame immédiatement après prélèvement, toujours par la même personne, puis colorés au May-Grünwald-Giemsa. La numération des érythro-



460 fois



800 fois

Fig. 1. Globules rouges fragmentés. – a = cellule en casque, b = schizocyte, c = cellule irrégulièrement crénelée.

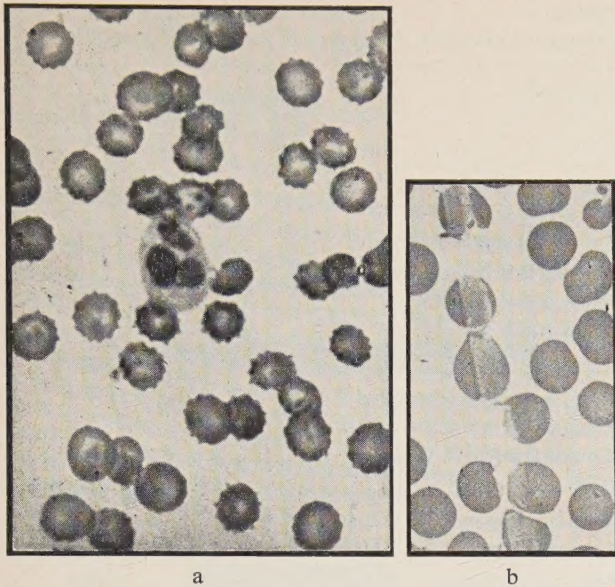


Fig. 2. Globules rouges non considérés comme fragmentés. – a) Globules rouges régulièrement crénelés (460 fois). – b) Artéfact: raie sur la lame (800 fois).

cytes fragmentés est faite sur des zones du frottis où les éléments sont régulièrement étalés et bien séparés, toujours par la même personne, une hématologue expérimentée, qui ignore tout des malades intéressés.

La mise en évidence des altérations morphologiques des globules rouges laisse une certaine part à la subjectivité de l'observateur: cet inconvénient inévitable a été réduit au minimum par l'emploi de critères morphologiques précis. On considère comme fragmentées les hématies en casque et en triangle, les schizocytes, les «burr-cells» ainsi que les cellules irrégulièrement crénelées. Au contraire, les globules rouges régulièrement crénelés ou spiculés n'entrent pas dans le compte: il s'agit d'un aspect de contraction cellulaire. Nous avons évité de faire entrer dans le compte des érythrocytes fragmentés ceux qui avaient subi des artéfacts: raies sur la lame, mauvais étalement, etc. (Fig. 1 et 2).

L'écart entre les résultats ne dépasse pas 5% pour les 15 cas où l'examen a été répété à quelques jours d'intervalle.

Les valeurs normales de FE ont été établies chez 15 témoins de 26 à 61 ans, sans affection rénale ni hématologique ni tumeur maligne, par la numération de 5000 hématies. Pour les cas de néphropathie, nous avons tout d'abord fait nos numérations sur 5000 globules également; l'analyse statistique des 20 premiers cas ayant démontré qu'il n'existait pas de différence significative entre chaque millier, nous avons ensuite limité la numération à 2000 hématies pour chaque cas.

Résultats

Les valeurs normales observées chez les témoins se situent à $4 \pm 1,3$ hématies fragmentées ‰. Nous avons considéré que la fragmentation était pathologique lorsqu'elle atteint 10‰ ou davantage, c'est-à-dire la moyenne plus quatre écarts-type. Cette valeur est identique à celle que propose FORSSTRÖM; elle ne s'observe chez aucun de ses témoins ni des nôtres.

On n'est pas surpris de constater que le *syndrome hémolytique et urémique* avec microangiopathie se caractérise par une intense fragmentation, entre 110 et 164‰, dans les 4 cas de cette série.

L'un d'eux concerne une jeune femme de 26 ans atteinte d'un syndrome urémique hémolytique gravissime ayant nécessité une binéphrectomie [22]. La FE, qui était de 110‰, est tombée peu après cette intervention à 45‰. Après 16 mois d'hémodialyse chronique, les taux de fragmentation se maintenaient aux alentours de 28‰. Par la suite, cette même patiente a contracté une endocardite avec destruction valvulaire aortique, nécessitant la mise en place d'une valve de Starr. Cette intervention majeure ne devait entraîner aucune augmentation de la FE (cf. cas 5: Tab. 2).

Retenons aussi l'observation d'un jeune homme de 25 ans qui développa de façon fulgurante une microangiopathie thrombotique avec anémie hémolytique, thrombopénie et discrète hématurie, sans hypertension [23]. La FE, de 160‰ à l'entrée, s'est abaissée en 5 jours à 120‰ alors que le patient était sous héparine et prednisone, puis à 60‰ au bout de trois semaines avec, comme seul traitement, Aspirine et Persantine. Lors de contrôles ambulatoires ultérieurs, la FE varia entre 12 et 25‰ alors que toute thérapeutique avait été interrompue. Ce patient, en rémission depuis 2 ans, peut être considéré comme guéri.

La Fig. 3 montre la fréquence et l'intensité parfois considérable de la FE dans la plupart des types de néphropathie, même en dehors des microangiopathies proprement dites. Sur 137 cas étudiés ici, 43 présentaient une fragmentation égale ou supérieure à 10‰ et 21 cas supérieure à 20‰.

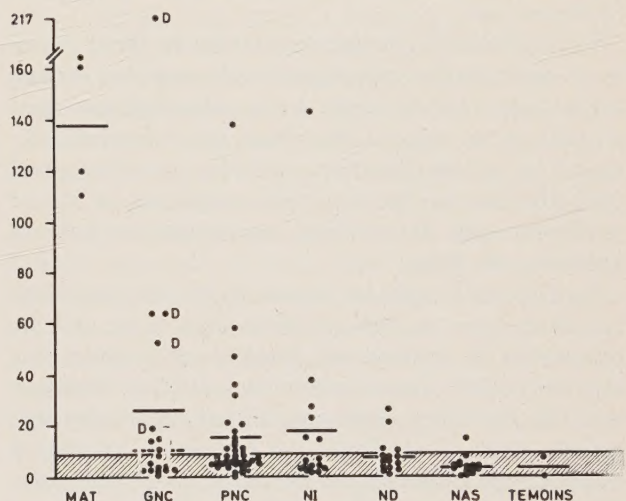


Fig. 3. Intensité de la FE (‰) pour divers types de néphropathies. – MAT = microangiopathies thrombotiques; GNC = glomérulonéphrites chroniques; PNC = pyélonéphrites chroniques; NI = néphrites interstitielles; ND = néphropathies diabétiques; NAS = néphroangioscléroses. – Ordonnée: fragmentation pour 1000 érythrocytes.

Il en va ainsi pour la moitié des 20 *glomérulonéphrites chroniques*. Mis à part 4 malades soumis à des hémodialyses itératives, sur lesquels nous reviendrons, cette série comprend un homme de 50 ans atteint d'une glomérulonéphrite chronique évoluant depuis 10 ans, sans dépression majeure de la fonction rénale (clearance de la créatinine: 62 ml/min), dont les hématies avaient subi une fragmentation intense, à 64‰; chez lui, les éléments cliniques et biologiques ne présentaient rien de saillant qui permette d'expliquer clairement cette curieuse anomalie. Cinq autres sujets non dialysés de

ce groupe ont une fragmentation exagérée, entre 11 et 20%. Pour l'ensemble des 20 glomérulonéphrites chroniques, la FE atteint 11% en moyenne (26% si l'on inclut les patients dialysés). Sur 3 *glomérulonéphrites aiguës*, une seule se caractérise par une FE pathologique, et encore dépasse-t-elle de justesse la limite supérieure de la norme.

L'exagération de la FE est évidente dans 14 cas de *pyélonéphrite chronique* sur 39 (36%), s'élevant à 15% en moyenne pour l'ensemble du groupe, donc près de 4 fois la valeur observée chez les témoins. Elle dépasse 20% chez 7 sujets, atteignant jusqu'à 138% chez un patient de 82 ans, sans autre affection qu'un adénome prostatique, traité depuis 25 ans pour des infections urinaires à répétition; aucun de ces malades n'était dialysé ni porteur d'une prothèse valvulaire.

Notre série compte de plus 16 *néphrites interstitielles chroniques* dont l'origine infectieuse n'était pas certaine, dont 9 se caractérisaient par un abus de phénacétine. 6 d'entre elles ont une FE pathologique, avec un maximum à 143%, sans qu'intervienne aucun autre facteur que la néphropathie pour expliquer cette anomalie. La FE des 16 *néphrites interstitielles* mesure 18% en moyenne, valeur la plus forte des différents groupes de néphropathies.

Les index de fragmentation sont moins élevés parmi les 15 *néphropathies diabétiques*, où la moyenne se situe à 8%, avec tout de même 4 cas pathologiques, dont 1 à 22% et un autre à 28%. Dans les *néphroangioscléroses*, où les modifications artériolaires n'atteignent probablement pas les plus petits vaisseaux, la FE est voisine de celle des témoins; on compte un seul cas en-dessus de 10%.

Le Tableau 1 rapporte les taux de FE constatés dans les autres types de néphropathies dont notre série ne compte qu'un nombre trop limité pour autoriser une vue d'ensemble. Assez curieusement, la FE ne dépassait pas 10% dans deux néphropathies lupiques et une périartérite noueuse confirmée par biopsie; à vrai dire, il s'agissait d'atteintes encore modérées, sans insuffisance rénale. En revanche, des chiffres de FE supérieurs à 10% sont notés dans une *néphropathie goutteuse*, une *néphrite tubulo-interstitielle aiguë sur septicémie à colibacilles* et une des deux *polykystoses rénales*. Une leptospirose avec néphrite se situe à 9%. La FE demeure normale dans trois tuberculoses rénales, trois tumeurs du rein, trois myélomes, une leucose avec syndrome néphrotique, une anurie par tétrachlorure de carbone et une thrombose de la veine rénale.

Fragmentation et anémie. Pour l'ensemble de nos 137 malades, la proportion de FE exagérée est d'autant plus élevée que l'anémie est plus intense (Fig. 4). Nous comptons en effet 7 cas pathologiques sur 57 où le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/100 ml et 21 sur 33 lorsqu'il est inférieur à 9 g ($p < 0,01$). Mais la FE n'est pas le seul facteur de déglobulisation puisque certains malades anémiques ne présentent pas de fragmentation exagérée.

Tableau 1
Caractéristiques de la FE dans 137 cas de néphropathies

Diagnostic	Nombre de cas		FE moyenne (%)
	total	avec FE pathologique	
Glomérulonéphrite chron...	20	10	11 (26*)
Pyélonéphrite chronique ...	39	14	15
Néphrite interstitielle	16	6	18
Néphroangiosclérose	18	1	5
Néphropathie diabétique ..	15	4	8
Microangiopathie thrombotique	4	4	138
Glomérulonéphrite aiguë ...	3	1	4,5/3/10,5
Myélome	3	—	7,5/3,5/0,5
Tuberculose rénale	3	—	4/2,5/1,5
Hypernéphrome	3	—	5/1/0,5
Reins polykystiques	2	1	12/0,5
Lupus érythémat. disséminé	2	—	6,5/2
Néphrite tubulo-interstitielle aiguë	2	1	17/1
Périartérite noueuse	1	—	8
Néphropathie goutteuse ...	1	1	13
Leptospirose	1	—	9
Hématurie idiopathique	1	—	2
Anurie par tétrachlorure de carbone	1	—	6
Thrombose de la veine rénale	1	—	1,5
Syndrome néphrotique avec leucose	1	—	4,5

* en tenant compte des dialysés

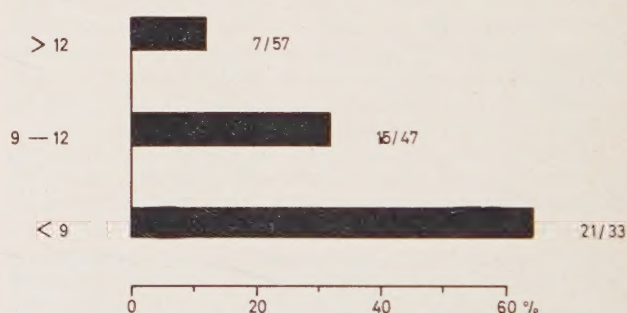


Fig. 4. Fragmentation érythrocytaire pathologique (>10%). — Ordonnée: hémoglobine en g/100 ml.

Fragmentation et insuffisance rénale. La Fig. 5 montre clairement que les FE pathologiques ne deviennent fréquentes que si le filtrat glomérulaire s'abaisse en-dessous de 30 ml/min et surtout en-dessous de 10 ml/min. Soulignons toutefois que, s'il existe souvent une fragmentation exagérée en présence d'urémie, ce n'est pas toujours le cas.

Fragmentation et hypertension artérielle. Au contraire de ce qu'on aurait pu attendre, il n'existe pas de relation nette entre la proportion des FE pathologiques et le degré d'hypertension artérielle (Fig. 6). Parmi 43

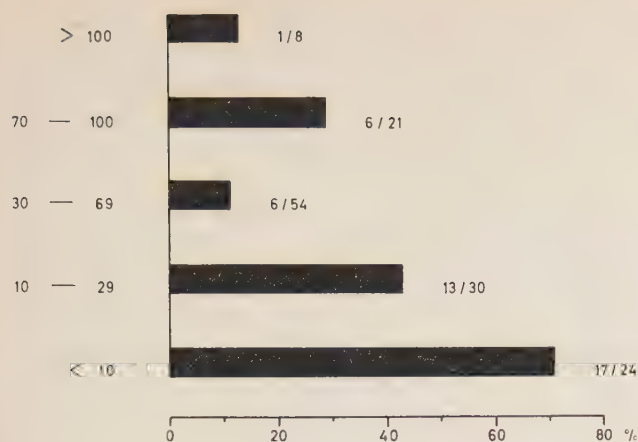


Fig. 5. Fragmentation érythrocytaire pathologique (>10%). — Ordonnée: clairance de la créatinine en ml/min.

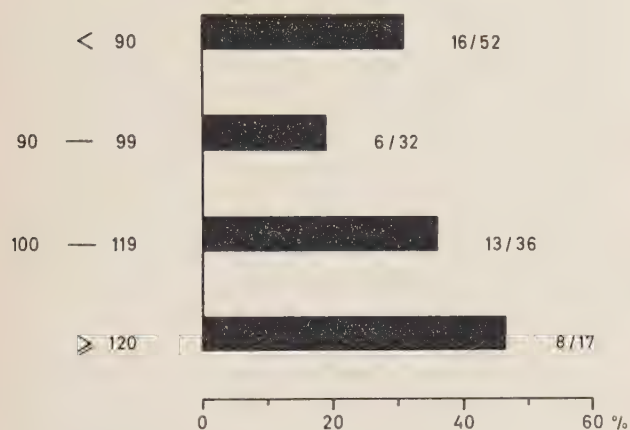


Fig. 6. Fragmentation érythrocytaire pathologique (>10%). — Ordonnée: Tension artérielle diastolique en mm Hg.

cas dont la FE est supérieure à 10‰, 21 (49%) ont une tension diastolique de 100 mm Hg ou plus, alors que cette proportion est de 35% pour ceux dont la FE reste normale; la différence n'est pas significative.

Influence de l'hémodialyse. 5 de nos patients étaient soumis à un programme de dialyses itératives, 2 depuis deux ans, les 3 autres depuis quelques mois. Il s'agit d'un des cas de syndrome hémolytique urémique décrit plus haut et de 4 glomérulonéphrites chroniques au stade terminal dont nous ne connaissons pas les taux de FE avant la prise en charge par l'unité de dialyse. Ces 5 malades avaient des FE hautement pathologiques, entre 19 et 217‰ dans un premier échantillon pris juste avant le début d'une séance de dialyse au rein de Kiil. Un second échantillon est prélevé 12 heures plus tard, à la fin de la même séance. Les différences entre les deux mesures sont discrètes (Tab. 2); la proportion d'hématies fragmentées a augmenté de 1 à 5‰ dans les cas de glomérulonéphrite chronique; elle ne s'est pas modifiée chez la patiente atteinte d'un syndrome urémique hémolytique (cas 5). Chez ces 5 patients soumis à des dialyses itératives, l'augmentation moyenne est de 2,2‰. A ce rythme, les hématies seront

Tableau 2

Taux de FE chez 5 dialysés, au début et à la fin d'une séance d'hémodialyse

	Avant dialyse	Après dialyse	Différence
Cas 1	217‰	220‰	3‰
Cas 2	64‰	66‰	2‰
Cas 3	52‰	57‰	5‰
Cas 4	19‰	20‰	1‰
Cas 5	28‰	28‰	0‰

fragmentées à plus de 30‰ en 20 séances de dialyse, proportion à laquelle s'ajouteront les effets de la néphropathie elle-même. Cela rend bien compte des valeurs observées chez nos malades.

Discussion

L'estimation du phénomène de FE se heurte à certaines difficultés d'interprétation morphologique. Selon DACIE, les globules rouges irrégulièrement contractés sont vraisemblablement des formes pré-hémolytiques. Les remarquables études de BESSIS [6, 11, 27], conduites avec l'aide du microscope à balayage, ont permis de distinguer toute une série d'aspects particuliers des hématies: les *échinocytes* dont les prolongements mous correspondents aux cellules régulièrement crénelées, ne sauraient être tenus pour pathologiques. Au contraire, les *acanthocytes*, qui nous semblent représenter l'équivalent des «burr-cells», et les *schizocytes* sont franchement anormaux. Eux seuls ont retenu notre attention. Quelles que soient les incertitudes dans l'interprétation des formes limites, nous nous sommes toujours placés dans les mêmes conditions techniques et avons utilisé des critères d'appréciation immuables: les différences massives constatées entre les témoins et les malades atteints de néphropathies témoignent donc d'anomalies évidentes.

La question que nous nous posons en entreprenant cette étude était de savoir si le phénomène de la FE représentait dans le tout-venant des néphropathies une exception ou une banalité. Nos observations ne laissent pas de doute à cet égard: *l'exagération de la FE se rencontre dans une forte proportion des malades atteints d'affections rénales de toute nature*, en dehors même des cas de syndrome urémique hémolytique avéré, et elle connaît parfois une grande intensité [2, 3, 15, 21, 36, 37, 40].

Selon BRAIN [7], la FE observée en cas d'insuffisance rénale aiguë ou chronique est liée, du moins en partie, aux modifications pathologiques des petits vaisseaux. Toute une série de travaux ont été entrepris pour expliquer la pathogénèse de ce phénomène [4, 7, 12, 38, 43, 51] et ont conduit leurs auteurs à mettre en contact des globules rouges avec des surfaces de verre, de métal ou de nylon, sur lesquelles se trouvaient des réseaux de fibrine. Les résultats furent probants puisqu'ils ob-

tinrent une FE semblable à celle qu'on constate in vivo. Deux conditions paraissent nécessaires pour mettre en évidence le phénomène: un flux sanguin rapide et un barrage formé par des réseaux de fibrine dont la taille corresponde à peu près à celle des hématies.

L'étude de certains modèles expérimentaux d'anémie hémolytique microangiopathique, tel le phénomène de Shwartzman par injection d'endotoxine, confirme in vivo que l'hémolyse peut être secondaire à des dépôts de fibrine intracapillaire résultant d'une coagulopathie intravasculaire disséminée [8, 10, 43]. Dans d'autres situations, les lésions de l'endothélium vasculaire observées dans l'hypertension maligne représentent le facteur déclenchant d'une anémie microangiopathique hémolytique.

Les premières observations d'hémolyse et de fragmentation des globules rouges chez les malades porteurs de greffes en téflon pour défaut du septum interauriculaire ou de valves de Starr-Edwards apportèrent de l'eau au moulin des partisans d'une cause mécanique de la FE: on ne pouvait en effet s'empêcher d'effectuer un rapprochement entre les microangiopathies et ce que l'on peut appeler ici des «macroangiopathies».

Il est probable que les intenses FE observées chez nos malades relèvent des altérations morphologiques des capillaires qui ne manquent jamais en cas de néphropathie chronique sévère, qu'il s'agisse d'affections glomérulaires ou interstitielles. Mais on s'explique assez mal que la FE ne dépasse qu'à peine celle des témoins dans les néphropathies diabétiques et manque dans les deux lupus érythémateux disséminés de cette série, ces affections étant bien connues pour toucher les petits vaisseaux.

On aurait pu imaginer que l'hypertension artérielle constituerait un facteur propre à favoriser la FE. Ce phénomène avait été trouvé fort augmenté dans une série de cas d'hypertension maligne observés par CAPPELLI et coll. [13]. Pourtant, cela n'apparaît en aucune manière chez nos malades.

A côté des forces mécaniques, on a invoqué l'intervention de facteurs chimiques dans la genèse de la FE. BRAIN avait suggéré, en cas de carcinome, qu'une hémolysine provenant des cellules tumorales contribuait à la destruction des globules rouges. D'autre part, on a prétendu que l'azotémie affectait directement le métabolisme de l'érythrocyte. De fait, parmi nos malades, la proportion des FE pathologiques est notablement plus élevée chez ceux dont la clearance de la créatinine est inférieure à 10 ml/min. Mais ces cas représentent précisément ceux dont les lésions anatomiques sont les plus massives; et il faut remarquer qu'un tiers de nos patients azotémiques conservent une FE normale. L'intensité des modifications morphologiques des hématies n'est d'ailleurs pas rigoureusement proportionnelle à celle de l'insuffisance rénale [46].

Nos constatations recourent celles de FORSSTRÖM [20] à qui l'on doit une excellente étude du phénomène de FE en cas d'abus de phénacétine. Chez ces malades,

la fragmentation a exactement le même aspect que dans la microangiopathie [25, 28, 34]. Elle semble le plus souvent liée à la durée de l'abus de phénacétine: les taux de FE sont deux fois plus élevés chez les patients intoxiqués depuis 10 ans que chez ceux dont l'abus se limite à 3 ans. Bien qu'on ait envisagé l'intervention d'un effet toxique direct de la phénacétine sur les hématies, nos observations comme celles de FORSSTRÖM, de JASINSKI et MÜLLER [25], de JOSKE et coll. [26], conduisent à penser que la néphrite interstitielle induite par la phénacétine joue un rôle décisif dans la FE. En effet, celle-ci connaît la même intensité que la fragmentation observée dans les pyélonéphrites infectieuses où des analgésiques n'interviennent pas.

Nos constatations permettent d'évaluer l'influence de l'hémodialyse sur la FE. Chaque séance de dialyse ne provoque qu'une augmentation discrète de la fragmentation, mais la répétition de ce traumatisme conduira peu à peu à des altérations érythrocytaires importantes. On comprend dès lors pourquoi les dialyses chroniques de cette série se classent parmi les FE les plus prononcées [19, 30, 32].

Ce phénomène est comparable à celui qu'on observe chez les opérés du cœur [39, 41, 44, 45, 49, 52]. Chez une de nos malades, la pose d'une valve de Starr-Edwards est venue s'ajouter aux hémodialyses et à une microangiopathie pour contribuer à léser les hématies. En fait, l'intervention cardiaque resta sans effet sur le degré de la FE.

Bien que l'observation d'une hémolyse chez les malades porteurs d'une greffe de téflon ou d'une valve prosthétique remonte à 1961, seul DE NOYETTE [41] fournit une estimation quantitative de la FE en pareil cas. En marge de notre étude, et à titre de comparaison, nous avons mesuré la FE chez 10 patients porteurs d'une valve de Starr-Edwards (opérateurs: Professeurs C. HAHN et B. FAIDUTTI). Les données du Tableau 3 montrent que si la présence d'une telle valve constitue un facteur favorisant la FE, celui-ci n'est pas massif. La FE demeure normale dans 3 cas, discrètement augmentée dans 4 autres; seuls 3 malades ont une FE supé-

Tableau 3. Taux de FE chez 10 porteurs de prothèses valvulaires

Cas	Age	Type de valve	Nombre de jours depuis l'intervention	Taux de FE
1	12 ans	aortique	117	3‰
2	15 ans	aortique	7	18‰
3	25 ans	aortique	94	8‰
4	19 ans	aortique	224	15‰
5	38 ans	mitrale	175	18‰
6	22 ans	mitrale	8	11‰
7	18 ans	mitrale	422	15‰
8	28 ans	mitrale	394	22‰
9	42 ans	aortique et mitrale	508	9‰
10	29 ans	aortique et mitrale	351	11‰

rieure à 15%, au maximum 22%. En comparaison avec les néphropathies, les valves prothétiques correctement posées n'imposent donc aux hématies qu'un traumatisme relativement discret: la macroangiopathie est ici moins redoutable que la microangiopathie. La FE se situe à 11% en moyenne pour les 4 prothèses aortiques, 16% pour les 4 prothèses mitrales, 10% pour les doubles prothèses. Si l'on en juge sur cette petite série, le facteur temps n'exerce guère d'influence puisque la FE mesure en moyenne 11% chez les malades opérés depuis moins de 200 jours et 14% chez ceux dont l'intervention est plus ancienne. Ces constatations rejoignent celles de DE NOYETTE.

Nous avons vu que l'anémie est d'autant plus prononcée que la FE est intense. Il est certain que le facteur hémolytique joue un rôle important dans la pathogénie de la déglobulisation en cas d'insuffisance rénale [18, 19]. Pourtant, le parallélisme dont nous faisons état n'apporte pas la preuve que l'hémolyse soit seule en cause: les remaniements anatomiques les plus prononcés du parenchyme rénal contribuent à limiter la formation d'érythropoïétine en même temps qu'ils exercent leur action traumatique sur les globules.

La FE dans les néphropathies: banalité ou exception? – Au terme de cette étude il apparaît que les affections rénales de toute nature constituent un facteur d'importance majeure dans la genèse de la fragmentation globulaire. En particulier, les glomérulonéphrites chroniques ainsi que les pyélonéphrites et néphrites interstitielles s'accompagnent dans près de la moitié des cas d'une FE pathologique, qui atteint parfois des valeurs identiques à celles qu'on observe dans les microangiopathies avec syndrome hémolytique et urémique. C'est dire qu'il est difficile de tracer les frontières de ce syndrome: il existe tous les intermédiaires entre de modestes hyperfragmentations et les manifestations majeures de traumatisme érythrocytaire entraînant un ictère hémolytique évident. L'analyse quantitative de la FE ne saurait apporter un élément de diagnostic quant à une néphropathie particulière mais elle définit un paramètre utile dans l'appréciation de l'évolution et des conséquences de la maladie.

1. Aherne W. A.: The «burr» red cell and azotemia. *J. clin. Path.* 10, 252 (1957).
2. Allison A. C.: Acute haemolytic anaemia with distortion and fragmentation of erythrocytes in children. *Brit. J. Haemat.* 3, 1 (1957).
3. Amorosi E. L. et Ultmann J. E.: Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 45, 139 (1966).
4. Baker L. R. I., Rubenberg M. L., Dane J. V. et Brain M. C.: Fibrinogen catabolism in microangiopathic haemolytic anaemia. *Brit. J. Haemat.* 14, 617 (1968).
5. Bell R. E.: The origin of «burr» erythrocytes. *Brit. J. Haemat.* 9, 552 (1963).
6. Bessis M.: Les érythrocytes crénelés. *Nouv. Rev. franç. Hémat.* 10, 5 (1970).
7. Brain M. C., Dacie J. V. et Hourihane D. O'B.: Microangiopathic hemolytic anaemia: the possible role of vascular lesions in pathogenesis. *Brit. J. Haemat.* 8, 358 (1962).
8. Brain M. C., Esterly J. R. et Beck E. A.: Intravascular haemolysis with experimentally produced vascular thrombi. *Brit. J. Haemat.* 13, 868 (1967).
9. Brain M. C.: The haemolytic-uraemic syndrome. *Semin. Haemat.* 6, 162 (1969).
10. Bréaud Ph. et Favre H.: Importance clinique de la coagulopathie intravasculaire disséminée et de ses répercussions rénales. *Schweiz. med. Wschr.* 101, 1855 (1971).
11. Brecher G. et Bessis M.: Present status of spiculed red cells and their relationship to the discocyte-echinocyte transformation: a critical review. *Blood* 40, 333 (1972).
12. Bull B. S., Rubenberg M. L., Dacie J. V. et Brain M. C.: Microangiopathic haemolytic anaemia: Mechanisms of red cell fragmentation: in vitro studies. *Brit. J. Haemat.* 14, 643 (1968).
13. Capelli J. P., Wesson L. G. et Erslen A. V.: Malignant hypertension and red cell fragmentation syndrome. *Ann. intern. Med.* 64, 129 (1966).
14. Conway E. et Tanaka K. R.: Microangiopathic hemolytic anaemia in metastatic carcinoma. *Arch. intern. Med.* 116, 346 (1965).
15. Dreyfus B.: Purpura thrombotique thrombocytopenique précédé pendant 2 ans par des accidents neurologiques répétés et régressifs. Remarques sur les formes prolongées de la maladie et sur la valeur de la poikilocytose. *Rev. franç. Et. clin. biol.* 3, 1062 (1958).
16. Dumont J., Boiron M., Leduc C., Fressinaud L. et Bernard J.: Association d'une anémie hémolytique et d'un purpura thrombopénique à un cancer de l'estomac. *Presse méd.* 73, 877 (1965).
17. Ehrlich P.: *Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes*, p. 104. Hirschwald édit., Berlin 1891.
18. Emerson C. P. jr. et Burrous B. A.: The mechanism of anaemia and its influence on renal function in chronic uremia. *J. clin. Invest.* 28, 779 (1949).
19. Esbach J. W. jr., Funk D., Adamson J., Kuhn I., Scribner B. H. et Finck C. A.: Erythropoiesis in patients with renal failure undergoing chronic dialysis. *New Engl. J. Med.* 276, 653 (1967).
20. Forström J.: Anemia in chronic pyelonephritis and in renal failure of analgesic abusers (with special reference to signs of microangiopathic hemolytic anemia). *Acta med. scand., Suppl.* 184, 487 (1968).
21. Gasser C., Gautier E., Steck A., Siebenmann R. E. et Oechslin R.: Hämolytisch-urämische Syndrome: bilaterale Nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen hämolytischen Anämien. *Schweiz. med. Wschr.* 85, 905 (1955).
22. Giromini M. et Laperrouza C.: Prolonged survival after bilateral nephrectomy in an adult with haemolytic-uraemic syndrome. *Lancet* 1969/II, 169.
23. Giromini M., Bouvier C. A., Dami R., Denizot M. et Jeannet M.: Effect of dipyridamole and aspirin in thrombotic microangiopathy. *Brit. med. J.* 189, 545 (1972).
24. Grahn E. P., Dietz A. A. et Stefani S.: Burr-cells, hemolytic anemia and cirrhosis. *Amer. J. Med.* 45, 78 (1968).
25. Jasinski B. et Müller D.: Zur Pathogenese der toxisch-hämolytischen Anämie nach chronischem Phenacetinabusus. *Schweiz. med. Wschr.* 80, 681 (1950).
26. Joske R. A., McAlister J. M. et Prankerd T. A. J.: Isotope investigations of red cell production and destruction in chronic renal disease. *Clin. Sci.* 15, 511 (1956).
27. Kayden H. et Bessis M.: Morphology of normal erythrocyte and acanthocyte using Nomarski optics and the scanning electron microscope. *Blood* 35, 427 (1970).
28. Kincaid-Smith P.: Pathogenesis of the renal lesion associated with the abuse of analgesics. *Lancet* 1967/I, 859.
29. Kincaid-Smith P.: Microangiopathic haemolytic anaemia and malignant hypertension. *Lancet* 1969/II, 266.
30. Kurtides E. S., Rambach W. A., Alt M. L. et Del Greco F.: Effect of hemodialysis on erythrokinetics in anemia of uremia. *J. Lab. clin. Med.* 63, 469 (1964).

31. Lewis S. M.: Red-cell abnormalities and haemolysis in aplastic anaemia. *Brit. J. Haemat.* 8, 322 (1962).
32. Lichtman M. A., Hoyer L. W. et Sears D. A.: Erythrocyte deformation and hemolytic anaemia coincident with the microvascular disease of rejecting renal homotransplants. *Amer. J. med. Sci.* 256, 239 (1968).
33. Lock S. P. et Dormandy K. M.: Red cell fragmentation syndrome: a condition of multiple etiology? *Lancet* 1961/I, 1020.
34. Lorenzen I. et Schwartz M.: Phenacetin-induced haemolysis in patients with chronic nephritis and phenacetin abuse. *Acta med. scand.* 168, 461 (1960).
35. Lynch B. C., Bakken C. L., Casey T. H. et Alfrey C. P. jr.: Microangiopathic hemolytic anemia in carcinoma of the stomach. *Gastroenterology* 52, 88 (1967).
36. McCormack P., O'Brien D. J. et Oliver R. A.: Two cases of thrombohaemolytic thrombocytopenic purpura associated with changes in red cell morphology. *J. clin. Path.* 16, 436 (1963).
37. Méry J. Ph., Grunfeld J. P., Watchi J. M. et de Montera H.: Insuffisance rénale aiguë avec microangiopathie thrombotique chez l'adulte. *Actualités néphrologiques* 27, 449 (1967).
38. Mettler N. E.: Isolation of a microtobiotite from patients with hemolytic-uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and from mites in the United States. *New Engl. J. Med.* 281, 1023 (1969).
39. Miller D. S., Mengel C. E., Kremer W. B., Guttermann J. et Senningen R.: Intravascular hemolysis in a patient with valvular heart disease. *Ann. intern. Med.* 65, 210 (1966).
40. Moschkowitz E.: Acute febrile pleio-chromic anemia with hyaline thrombosis of terminal arterioles and capillaries. *Arch. intern. Med.* 36, 89 (1925).
41. de Noyette J. P. et Sokal G.: Etude de la fréquence des complications hémolytiques et de l'iso-immunisation dans les cardiopathies opérées. *Nouv. Rev. franç. Hémat.* 4, 457 (1968).
42. Propp R. P.: Microangiopathic anemia and thrombocytopenia in disseminated breast cancer. *Clin. Res.* 14, 324 (1966).
43. Rubenberg M. L., Bull B. S., Regoezzi E., Dacie J. V. et Brain M. C.: Microangiopathic haemolytic anaemia: the experimental production of haemolysis and red cell fragmentation by defibrination in vitro. *Brit. J. Haemat.* 14, 627 (1968).
44. Rubinson R. M., Morrow A. G. et Gebel P.: Mechanical destruction of erythrocytes by incompetent aortic valvular prosthesis. *Amer. Heart J.* 71, 179 (1966).
45. Sayed H. M., Dacie J. V., Handley D. A., Lewis S. M. et Cleland N. P.: Haemolytic anaemia of mechanical origin after open-heart surgery. *Thorax* 16, 356 (1961).
46. Shaw A. B.: Haemolysis in chronic renal failure. *Brit. med. J.* 1967/II, 213.
47. Schwartz S. O. et Motto S. A.: The diagnostic significance of «burr» red blood cells. *Amer. J. med. Sci.* 218, 563 (1949).
48. Smith J. A., Lonergan E. T. et Sterling K.: Hemolytic anemia with red-cells resembling acanthocytes in alcoholic cirrhosis. *New Engl. J. Med.* 271, 396 (1964).
49. Stohlman F., Sarnoff S. J., Case R. B. et Ness A. T.: Hemolytic syndrome following insertion of lucite ball valve prosthesis into cardiovascular system. *Circulation* 13, 586 (1956).
50. Symmers W.: Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia. *Brit. med. J.* 1952/II, 897.
51. Vassalli P., Simon G. et Rouiller G.: Electron microscopic study of glomerular lesions resulting from intravascular fibrin formation. *Amer. J. Path.* 43, 579 (1963).
52. Ziporovich S. et Paley M. W.: Severe mechanical hemolytic anemia due to valvular heart disease without prosthesis. *Ann. intern. Med.* 65, 342 (1966).

